

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE N° 107

DU
ROLE DES LIPOÏDES
DANS L'ANAPHYLAXIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Juin 1921

PAR

MERCIER (Raymond-Léger)

Né à Clermont-Ferrand, le 9 décembre 1895

Ancien interne des hôpitaux de Clermont-Ferrand

Ancien préparateur de physiologie

Lauréat de l'École de médecine

Décoré de la Croix de guerre (6 citations, 1 blessure)

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

{	LISBONNE, professeur, <i>Président</i> .	}	<i>Assesseurs</i>
	HÉDON, professeur.		
	DUCAMP, professeur.		
	MESTREZAT, agrégé.		



MONTPELLIER

IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1921

DU
ROLE DES LIPOÏDES
DANS L'ANAPHYLAXIE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 107

DU

ROLE DES LIPOÏDES DANS L'ANAPHYLAXIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Juin 1921

PAR

MERCIER (Raymond-Léger)

Né à Clermont-Ferrand, le 9 décembre 1895

Ancien interne des hôpitaux de Clermont-Ferrand

Ancien préparateur de physiologie

Lauréat de l'École de médecine

Décoré de la Croix de guerre (6 citations, 1 blessure)

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

LISBONNE, professeur, *Président*.
HEDON, professeur.
DUCAMP, professeur.
MESTREZAT, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1921



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	{	MM. GILIS.
Histologie		VIALLETON.
Physiologie	{	GRYNFELTT.
Physique médicale		HEDON.
Chimie biologique et médicale	{	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales		DERRIEN, <i>doyen</i> .
Anatomie pathologique	{	GRANEL.
Microbiologie		MASSABUAU.
Pathologie et thérapeutique générales	{	LISBONNE.
Pathologie interne		BOSC.
Thérapeutique et matière médicale	{	N...
Hygiène		VIRES.
Médecine légale et toxicologie	{	BERTIN-SANS (H.)
Clinique médicale		N...
Clinique chirurgicale	{	DUCAMP.
Clinique obstétricale		VEDEL.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	{	TEDENAT
Clinique ophtalmologique		FORGUE, <i>assesseur</i>
Clinique des maladies des enfants	{	VALLOIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		MAIRET.
Clinique gynécologique	{	TRUC.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		BAUMEL.
Clinique des maladies des voies urinaires	{	ESTOR.
		DE ROUVILLE.
		MOURET.
		JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS et RODET.

Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique propédeutique de chirurgie	MM. RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	WATON.

Agrégés en exercice

{	MM. LEENHARDT.	{	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
Médecine	EUZIERE.	Chirurgie	LAPEYRE.
{	RIMBAUD.	{	DELMAS (P.).
	MARGAROT.		GALAVIELLE.
Anatomie	DELMAS (J.).	Histoire natur. {	CABANNES.
Chimie	MESTREZAT.	Physique	PECH.

Examineurs de la thèse :

MM. LISBONNE, profes^r, *président*.

HEDON, professeur.

MM. DUCAMP, professeur.

MESTREZAT, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MON PÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE
ET A MES AMIS

R. MERCIER.

A MES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE CLERMONT-FERRAND

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BILLARD
MÉDECIN DES HOPITAUX
PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE CLERMONT-FERRAND

*Hommage et respectueuse reconnaissance
pour la nouvelle preuve de sympathie qu'il
nous a témoignée en nous inspirant le sujet
de cette thèse.*

A MES PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LISBONNE

A MON JURY DE THÈSE

R. MERCIER.

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, terme de nos études, c'est vers le souvenir d'une mère ravie prématurément à notre amour filial que s'envole tout d'abord notre pensée.

En guidant nos premiers pas, elle a su nous montrer ce que devait être un grand cœur et nous enseigner les premières notions de devoir et de charité. C'est avec une pieuse reconnaissance que nous dédions ce travail à sa mémoire vénérée.

Nous n'avons pas besoin de dire ici combien grande est la dette que nous avons contractée à l'égard d'un père dont les sacrifices et les sages conseils nous ont conduit à l'aurore de notre carrière médicale.

Nous ne saurions oublier nos Maîtres de l'Ecole de médecine de Clermont-Ferrand.

Nous adressons à MM. les professeurs Bousquet, Morin dont nous avons eu l'honneur d'être interne, Le Petit, Buy, Planchard, Piolet, Mally, Moureyre, Merle, nos plus vifs remerciements et nous les prions de trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude.

A notre retour des armées, nous avons eu l'heureuse fortune d'être accepté comme préparateur de physiologie par M. le professeur Billard.

Une année passée auprès de ce Maître, dont l'aimable simplicité et la grande indulgence sont connues de tous ses élèves, a été pour nous féconde en résultats. Ce Maître aimé sut diriger nos efforts et donner une telle empreinte à notre esprit que les grandes idées qu'il nous a inculquées ont toujours été pour nous une base solide et sûre. C'est peu de l'assurer de notre attachement et de notre entier dévouement. Nous savons tout ce que nous lui devons et depuis longtemps déjà notre respect s'est doublé d'une grande reconnaissance.

Que nos Maîtres de la Faculté de médecine de Montpellier veuillent bien trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude.

Nous adressons nos plus vifs remerciements à M. le docteur Ducamp, professeur de clinique médicale, pour la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli dans son service et pour l'intérêt qu'il nous a témoigné au cours de cette année d'étude.

M. le professeur Lisbonne a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. Nous le prions de bien vouloir agréer l'hommage de nos respectueux sentiments et de notre entière reconnaissance.

DU

ROLE DES LIPOÏDES

DANS L'ANAPHYLAXIE

INTRODUCTION

Il est généralement admis que seules les substances protéiques sont anaphylactogènes. Les cristalloïdes et les lipoïdes employés dans la thérapeutique parentérale laissent au médecin la conscience en repos, en ce qui concerne la crainte des réactions anaphylactiques possibles.

Actuellement, nous devons dire qu'il n'en est plus ainsi. Déjà, dans son livre « L'Anaphylaxie » (1911, p. 84), le professeur Richet pense que « quelque jour peut-être on trouvera qu'il y a une légère anaphylaxie après injection de cristalloïdes ; mais jusqu'à présent tout semble prouver que les seuls colloïdes sont capables de la provoquer... Donc aucun cristalloïde ne provoque l'anaphylaxie ».

Dans la *Presse médicale* du 3 avril 1920, le professeur F. Widal et ses collaborateurs MM. Joltrain et R. Benard montrent que, même en injections premières, on peut obtenir avec des cristalloïdes « des chocs identiques aux chocs protéiques ».

G. Billard (1) décrit, dans son travail sur le rhume des foins, une crise vasculo-sanguine survenue chez un asthmatique, à la suite d'une injection de 100 gr. d'eau de la Bourboule dans la région fessière. Il soutient en outre cette opinion déjà émise par Galup (2) que les crises, dites thermales, observées chez les prédisposés qui intempestivement absorbent l'eau de diverses sources sont également des crises colloïdoclasiques.

Il semble donc bien établi que certaines solutions de cristalloïdes injectées par voie parentérale ou même absorbées par les voies digestives peuvent déterminer des chocs anaphylactiques en apparence d'emblée. Nous disons en apparence d'emblée, car ici G. Billard fait intervenir la prédisposition, la préparation du terrain. Evidemment il ne s'agit pas d'une préparation identique à l'injection première de Richet, mais de la création par la maladie (?) d'un état qui va rendre un sujet sensible à une injection déchainante aussi banale que celle d'une solution d'électrolytes.

Quelles sont les conditions qui vont créer cette prédisposition? Ici même nous entrons dans le vif de notre sujet, dans le rôle des lipoïdes ou plutôt du déséquilibre lipoïdique humoro-cellulaire comme prédisposant aux chocs anaphylactiques.

Avant d'aller plus loin il nous paraît indispensable de rappeler le rôle joué par ces corps *dans la perméabilité de la cellule vivante et dans l'utilisation des substances alimentaires.*

(1) Voir à la Bibliographie les références correspondant à chaque numéro.

ROLE DES LIPŒIDES DANS LA PERMÉABILITÉ DE LA CELLULE

En ce qui concerne le premier point, nous savons que « c'est la règle que, si la masse de la substance vivante se présente sous une forme de solution colloïdale, elle soit entourée d'une membrane solide » (Lœb). D'après le principe suivant lequel les substances qui abaissent la tension superficielle d'une solution doivent se rassembler à sa surface, il n'est pas douteux que la membrane cellulaire, ou d'une façon plus générale la couche externe du protoplasma, soit constituée par les colloïdes les plus susceptibles d'abaisser la tension superficielle, c'est-à-dire par les lipœides, les graisses en général.

Les travaux de Lhermite en 1855 et d'Overton (3) en 1895 ont montré que les lipœides entrent pour une grande part dans la constitution de la membrane d'enveloppe, et que la perméabilité de la cellule pour certains corps est liée à la solubilité de ces corps dans les lipœides de cette membrane.

Pour bien montrer que cette conception de la nature intime de la membrane des cellules n'est pas une conception banale, mais qu'elle repose sur l'observation,

Lambling, dans son Précis de biochimie, insiste sur les faits suivants : Si on dépose des deux côtés d'une lame de caoutchouc, d'une part de l'alcool et d'autre part du sulfure de carbone, on constate que ces liquides traversent la lame d'autant plus vite qu'ils sont plus solubles dans la membrane séparante.

En second lieu, on sait que les colorants peuvent être divisés en deux grands groupes : les uns « non vitaux », qui sont des dérivés sulfonés comme le carmin d'indigo, le bleu d'aniline, l'induline, etc. ; les autres basiques, « vitaux » ; comme le bleu de méthylène, le bleu de toluidine, la thionine, le bleu Nil.

Or, si nous venons à mettre des têtards dans une solution aqueuse de colorants « vitaux », nous constatons que ces colorants imprègnent les tissus qui deviennent de plus en plus colorés ; si au contraire nous plaçons ces têtards dans des solutions de colorants « non vitaux », nous constatons qu'aucune imprégnation des tissus ne se produit. Or ce sont justement les colorants vitaux, qui seuls sont solubles dans les lipoides, qui arrivent à pénétrer au sein même du protoplasma des cellules.

Berthelot et Jungfleisch, dans leur « Loi du coefficient de partage » (1872), ont montré que, lorsqu'un corps est mis en présence de deux solvants non miscibles, tels que l'huile et l'eau, il se partage entre ces deux liquides suivant un certain rapport qui est déterminé par son degré de solubilité dans chacun des deux liquides. Si nous appliquons cette loi au système « lipuide et eau », nous voyons que l'efficacité des divers anesthésiques est justement en rapport avec la valeur de leur coefficient de partage vis-à-vis de ce système et que, comme l'ont montré Nicloux (1) et M^{lle} Frison, la substance blan-

che du cerveau, qui est la plus riche en lipoides, est aussi la plus riche en extrait chloroformique.

Par le terme général de lipoides, nous comprenons non seulement, à la façon d'Overton, les lecithines, les cholestérines, les cérébrines, le protargon, mais encore l'ensemble *corps gras et lipoides*, si bien qu'en chacun des points de notre membrane cellulaire il se produira un certain débit de pénétration de la substance liposoluble, débit variable suivant la qualité du lipuide considéré et réglé par la loi de partage.

Si la loi d'Overton nous renseigne sur une des causes qui régit le mode de passage, au sein même du protoplasma, de certaines substances (leur liposolubilité), il y en a un grand nombre qui ne sont pas liposolubles et qui pourtant doivent traverser la membrane lipoidique pour assurer la vitalité cellulaire : tels sont les sels, les acides aminés, les sucres.

Dans le premier cas, nous dirons avec Lambling qu'il s'agit de perméabilité physique, et dans le second de perméabilité physiologique résultant de multiples facteurs plus ou moins complexes et spécialement de modifications de pression osmotique. Nous allons montrer que, même dans cette perméabilité « physiologique », les graisses sous la forme de savons jouent encore un rôle actif dans les échanges cellulaires.

Dès 1904, le professeur Billard (5), en collaboration avec le professeur Dieulafoy, écrivait : « Toutes nos observations tendent à corroborer ce fait que la tension superficielle des solutions mises en présence des tissus vivants est capable, en augmentant la vitesse des échanges, de modifier dans une certaine mesure la loi des échanges osmotiques. »

D'autre part, il fait soutenir dans la thèse de son élève

Brothier (6) « que des muscles frais de grenouilles plongés dans des solutions à tensions superficielles variées s'hydratent et augmentent de poids d'après une véritable loi que traduisent seules les variations de tension de surface; on observe en modifiant, soit avec de l'alcool, soit avec du savon, la tension superficielle, que l'augmentation de poids des muscles va croissant jusqu'à un maximum au delà duquel le phénomène décroît en sens inverse, si bien qu'il peut être représenté par une courbe régulièrement ascendante, puis régulièrement décroissante, en tous points comparable à celle qui, selon le professeur Richet, peut s'adapter à la traduction graphique de tous les actes vitaux »:

Or, s'il est certain que par des modifications de la tension superficielle du milieu extérieur on peut modifier les échanges osmotiques entre ce milieu et la cellule, il ne paraît pas douteux que cette dernière, si elle vient à être placée dans des solutions électrolytiques variées, soit capable, en formant des savons à la surface de sa membrane d'Overton, de modifier son équilibre lipoïdique, et par cela même de contribuer à l'établissement de sens osmotiques déterminés qui pourront rester dans le cadre des échanges physiologiques. Mais si la rencontre entre ce milieu extérieur et la membrane cellulaire est brusque, nous pourrions voir se produire d'emblée une rupture de l'équilibre lipoïdique telle, que la barrière sera incapable de s'opposer à l'irruption des substances hétérogènes à l'intérieur du protoplasma : un choc se produira avec toutes ses conséquences (dispersion, floculation ou coagulation suivant le cas).

Qu'il s'agisse de perméabilité physique ou physiologique, il nous semble acquis, d'une part, que le sens des échanges osmotiques dépend de la valeur respective de

la tension superficielle du liquide intra ou extra-protoplasmique, le sens du courant s'établissant du milieu qui a la tension la plus faible vers celui qui a la plus forte, et, d'autre part, que l'équilibre lipœidique contribue à régler la perméabilité cellulaire.

Certains physiologistes (Pascucci et Ry Wosch) admettent qu'il y a une association de lipœides et de protéines au niveau de la membrane d'Overton. Si en effet nous lisons la description des figures cytologiques de l'absorption intestinale faite par M. C. Champy (7), nous voyons que cet auteur, en se basant sur l'observation microscopique d'une part et sur l'expérimentation d'autre part, lorsqu'il fait ingérer à des animaux une solution d'oléate de sodium pour l'étude de l'absorption des graisses, et de peptones pour l'étude de celle des albuminoïdes, conclut que « les modifications de la cellule intestinale pendant l'absorption, caractérisées par la résolution des chondriochontes, leur transformation en granulations qui grossissent et la multiplication des nucléoles dans le noyau, sont dues surtout à l'action des savons et des peptones provenant de la digestion des aliments gras et albuminoïdes ».

On peut donc accepter l'association lipœides-protéines au niveau de la membrane d'Overton ; mais, quoi qu'il en soit, il nous apparaît comme certain, ainsi que l'a dit le professeur Billard, que les lipœides jouent *un rôle régulateur de la perméabilité cellulaire*.

LES LIPOÏDES JOUENT AUSSI UN RÔLE IMPORTANT DANS L'UTILISATION DES SUBSTANCES ALIMENTAIRES

Dans une note de M. L.-C. Maillard (8); cet auteur après avoir exposé sa théorie de la protéogénèse naturelle qui consiste à concevoir la création des chaînes peptidiques comme le résultat de l'éthérification des amino-acides par les alcools de l'organisme, se demandant où ce dernier peut trouver lui-même ces alcools, dit : « Les sucres ne peuvent assumer ce rôle indispensable, leur fonction aldéhydrique ou cétonique les entraînant en général vers d'autres destinées. L'organisme ne peut donc trouver l'agent de condensation nécessaire que dans la glycérine ; la source pratique de la glycérine se trouvant dans les matières grasses que nous apporte l'alimentation, l'ingestion des graisses doit être indispensable à l'utilisation intestinale des albuminoïdes. » Nous pouvons ainsi concevoir l'association des protéines et des lipoides lors du franchissement de la membrane lipoidique.

Magendie avait pensé depuis longtemps déjà que les graisses étaient indispensables pour assurer l'entretien

de la vie, et ses expériences faites sur des chiens qu'il nourrissait avec de la gélatine, et celles de Pettenkofer et Voit qui eux nourrissent des chiens avec de la viande dégraissée, montrent bien par leur résultat que, si les graisses ne sont pas absolument indispensables à l'entretien de la vie, leur présence suffit à réduire considérablement la quantité de la ration d'albumine nécessaire.

M. F. Maignon (9), dans une communication à la Société de biologie, emploie l'albumine de l'œuf pour alimenter des chiens. Ces derniers présentent un état de santé satisfaisant jusqu'au moment où, ayant utilisé toutes leurs réserves en graisse, ils ne peuvent plus assurer l'utilisation de la nourriture exclusivement albuminoïde qui leur est offerte. Vient-on par contre à ajouter à cette ration son poids de graisse, et aussitôt l'animal reprend du poids. Ainsi, par ses expériences, M. Maignon prouve que « l'albumine d'œuf suffit à l'alimentation azotée de l'organisme, mais que les substances protéiques sont inutilisables sans le concours des graisses ».

ROLE DES LIPOÏDES DANS LA PRÉDISPOSITION AU CHOC ANAPHYLACTIQUE

A) Phénomènes physico-chimiques et choc anaphylactique

Sans vouloir faire ici l'histoire de l'anaphylaxie, il est bon de voir les étapes qui ont marqué son évolution.

En 1902, dans la publication des mémoires de Charles Richet, on peut lire : « Il faut un certain temps d'incubation pour que l'anaphylaxie se produise. » On s'est aperçu ensuite que cette incubation n'était pas absolument nécessaire et l'on a pu signaler des cas où, à la suite d'une première injection de sérum de cheval, on a vu apparaître de l'urticaire, de l'arthralgie, des vomissements, du prurit, de la dyspnée, voire même des cas de mort rapide.

A côté de cette rapidité dans la production du choc (que nous interpréterons lorsque nous aurons fait intervenir la prédisposition que crée l'équilibre lipoïdique), MM. Widal et Pasteur Vallery-Radot, au sujet d'un cas d'anaphylaxie à l'antipyrine après une longue phase de sensibilisation (10), montrent que dans ce cas particulier la préparation de l'organisme a nécessité un laps de temps de

plusieurs années. Bien mieux, dans un cas de sensibilisation par inhalation signalé par ces mêmes auteurs, 35 ans ont été nécessaires à un marchand de moutons pour faire sa première crise d'asthme.

Dans ce même mode de sensibilisation par inhalation nous pourrions signaler ici notre propre observation relatée par le professeur Billard dans sa « Pathogénie du rhume des foins » d'après laquelle d'emblée, sans aucune prédisposition apparente, nous eûmes l'occasion l'an dernier, au cours d'une récolte de pollen, de faire une véritable crise d'asthme semblable au choc d'emblée qui se produit dans l'anaphylaxie *in vitro* ou par contact.

Dans le choc peptonique ne sommes-nous pas frappés de voir apparaître d'emblée, lors de la première injection, de la céphalée, des nausées, de la dyspnée, une chute de la tension artérielle, de la tachycardie, du rash ortié, une chute de la température, symptômes analogues à ceux du choc anaphylactique ?

Voici encore une observation due à l'obligeance du professeur Billard :

Un asthmatique entre dans son service et toutes les nuits ce malade présente une crise extrêmement pénible. Notre maître lui fait injecter un jour, à 12 heures, 100 gr. d'eau de la Bourboule dans la région fessière; à 12 h. 15 il est rappelé d'urgence car son malade présentait une élévation thermique à 40°2 précédée de frissons intenses et suivie d'une angoisse précordiale considérable. La face est vultueuse, la pression artérielle faible, le pouls est petit et filant, et le professeur Billard « constate une des plus belles crises vasculo-sanguines qu'il ait jamais vues ». Depuis, ce malade ne présente plus de crise d'asthme, il est devenu un emphysémateux catarrhal.

Dans le cas d'anaphylaxie alimentaire, nous pouvons

voir ainsi toute une gamme dans la rapidité avec laquelle s'établit le phénomène de sensibilisation. Aussi n'est-il pas surprenant que MM. Widal et Pasteur Vallery-Radot s'expriment ainsi à la fin de leur publication (*ibid.*, p. 219) : « Comme l'a si bien exprimé M. Charles Richet, il est probable que l'anaphylaxie alimentaire intervient pour modifier notre état d'équilibre perpétuellement instable et pour nous constituer une personnalité humorale, de même que les souvenirs et les sensations antérieures nous créent une personnalité psychologique... La vie est faite sans doute en partie de ces sensibilisations qui changent sans cesse « notre tempérament » en modifiant notre constitution humorale. »

Dès 1908, le professeur Billard (11) soutient que l'urticaire est une réaction anaphylactique; il montre de plus que « les neuro-arthritiques, et en particulier les asthmatiques et les prédisposés à la fièvre des foins, sont des gens anaphylactisés d'une manière acquise ou héréditaire ».

Ainsi, en même temps que l'analyse clinique montrait, entre les accidents dramatiques consécutifs au choc de l'injection seconde et les accidents survenant lors d'une injection première, toute une gamme de transition, apparaissaient successivement depuis 1914, avec les travaux du professeur Widal et de ses collaborateurs, la crise vasculaire sanguine, la crise hémoclasique, puis la crise colloïdoclasique et enfin la théorie physique de l'anaphylaxie.

M. Kopaczewski (12) l'explique ainsi : « L'introduction dans le sérum d'un animal normal de substances colloïdales déterminées provoque une rupture d'équilibre colloïdal qui se traduit par une floculation micellaire; cette floculation, par l'obstruction du réseau capillaire, provo-

que l'asphyxie foudroyante avec son cortège habituel de symptômes » ; il signale aussi dans ce même article que « seuls les colloïdes à l'état de gel, ayant une structure déterminée et une charge électronégative bien prononcée » sont capables de produire le choc par contact.

MM. F. Widal, P. Abrami et Et. Brissaud (13) admettent eux aussi cette interprétation physique du choc colloïdoclasique : « Récemment, disent-ils, M. Kopaczewski a montré que l'apparition dans un sérum du pouvoir anaphylotoxique est corrélative de modifications importantes des propriétés physiques de ce sérum : conductivité, tension superficielle, viscosité. » Ainsi, l'anaphylaxie *in vitro* de Ch. Richet, l'anaphylaxie par contact de Kopaczewski et le choc colloïdoclasique de Widal, sont déterminés par des modifications d'ordre physique.

La conséquence logique qui découle de cette théorie physique de l'anaphylaxie est que les facteurs qui pourront empêcher la floculation micellaire empêcheront aussi le choc anaphylactique. Or deux facteurs sont essentiels à ce point de vue ; ce sont : tension superficielle et viscosité. « On supprime les chocs par contact, soit en diminuant la tension superficielle du sang (saponine, savons, sels biliaires, anesthésiques, hypnotiques, lécithine, etc.), soit en augmentant la viscosité (sucres, glycérine, gomme, carbonate alcalin, etc.) » (Kopaczewski).

Au point de vue expérimental, cette méthode d'anti-anaphylaxie ne donne pas toujours les mêmes résultats, et cela nous paraît être un argument en faveur de la thèse que nous soutenons.

Ainsi les savons, qui abaissent la tension de surface, « produisent un choc anaphylactique avec sommeil identique au sommeil peptonique » (Billard).

Contrairement à W. Kopaczewski et Vahram (14), qui

suppriment le choc anaphylactique en faisant précéder l'injection déchaînante par une injection d'oléate de Na, J.-B. Abelous (15) provoque d'emblée un choc anaphylactique en faisant une injection de savon à la dose de 0 gr. 05 par kilogr. 24 heures avant l'injection d'urohypotensine.

Le chlorure de sodium à dose forte élève la tension superficielle, et pourtant Friedberger (16) en 1907 et Richet l'utilisent pour supprimer sinon fortement atténuer ce choc.

F. Widal, Joltrain, R. Benard obtiennent d'emblée un choc colloïdoclasique avec différentes substances cristalloïdes ; parmi elles se trouvent le NaCl et le CO^3Na^2 en solution isotonique. Or, à faible dose le NaCl diminue la tension superficielle et le CO^3Na^2 augmente la viscosité.

Ayant constaté que le lactate de Ca et l'atropine, dont l'action sur le sérum est nulle au point de vue de la viscosité et de la tension superficielle (Bligh) (17), atténuent les accidents anaphylactiques, M. Kopaczewski trouve l'explication de cette particularité dans la propriété vasodilatatrice de ces substances. Nous verrons comment nous pourrions expliquer ce fait en faisant intervenir les lipoides.

Ainsi donc, les facteurs tels que : abaissement de la tension superficielle, viscosité, vasodilatation, ne suffisent pas à s'opposer à la production des phénomènes qui ont lieu lors du choc anaphylactique et *ipso facto* ne nous semblent pas devoir être la cause de ce choc.

B) Equilibre lipoïdique et phénomènes physico-chimiques

Dans l'introduction de son livre, J. Lœb (18) s'exprime ainsi : « Le rôle du spermatozoïde doit être simplement d'apporter certaines substances chimiques dans l'œuf ; sa motilité, ses autres caractères d'être vivant n'auraient donc rien à voir avec son action fécondante. Or, il y a un fait qui démontre tout cela, c'est qu'on peut, par des interventions chimiques et physico-chimiques convenablement réglées, amener des œufs non fécondés à se développer. » Il prend ensuite comme exemple l'ovule d'oursin et reproduit l'action fécondante de l'œuf « en mettant l'ovule pendant une minute environ dans de l'eau de mer à laquelle a été ajoutée une certaine quantité d'un acide gras et en le mettant ensuite pendant une demi-heure environ dans de l'eau de mer dont la teneur en sels a été élevée dans une proportion déterminée ».

Que s'est-il passé ?

Comme nous l'avons exposé plus haut, la membrane cellulaire est composée de lipoïdes multiples et qui sont dans un certain rapport entre eux. Or, parmi ces derniers, il faut opposer les lécithines à la cholestérine. En effet, les premiers provoquent, lorsqu'on les introduit dans la circulation, une diminution marquée de la tension superficielle, ils ont une action lytique et amènent une dispersion des micelles colloïdales (Kopaczewski). La cholestérine, au contraire, a une action antagoniste de la précédente, puisque Calmette a pu dire à propos des venins qu'elle était l'antidote des lécithines.

Par suite, lipoïdes, lécithines, cholestérines, *qui sont*

à l'état normal dans un rapport bien déterminé, règlent la perméabilité de la cellule. Si un déséquilibre se produit, cette perméabilité va se modifier.

Que se passe-t-il dans l'expérience de Lœb?

Les sels de soude se combinant aux acides gras ont pu former des savons dont le caractère colloïdal sera en rapport avec la grosseur de la molécule de l'acide qui entre dans leur composition, comme le dit Krafft. Ces substances, en modifiant la tension superficielle de la solution, vont impressionner la membrane cellulaire dont les lipoides vont être dans un état de déséquilibre. Par suite, les ions électrolytiques à charge négative qui entrent dans la constitution des savons pourront pénétrer au sein même de la cellule vivante et y provoquer un véritable choc colloïdoclasique.

Parmi les substances entrant dans la constitution des tissus animaux, il y a, selon Lœb, deux grands groupes : les uns, comme PO^4 , SO^4 , K, remplissent une fonction nutritive ; les autres, comme Na, Ca, agissent comme substances protectrices et jouent un rôle important dans l'activité cellulaire.

Selon lui, tous les phénomènes liés au fonctionnement des muscles, des nerfs, des glandes subissent des modifications importantes suivant la teneur en sels du milieu intérieur dans lequel baignent les cellules. Le point essentiel semble être moins la concentration absolue de tel ou tel ion métallique que le rapport entre les ions alcalins K, Na, et les ions alcalino-terreux Ca, Mg. « Les propriétés normales et spécialement l'excitabilité dépendraient principalement de la présence de ces ions K, Na, Ca, Mg, ce dernier jouant un rôle moins certain que les autres. Ces ions seraient liés en partie à des colloïdes (corps gras et albuminoïdes). La variation dans le rap-

port de ces ions à l'intérieur de ces combinaisons colloïdales changerait les propriétés des tissus et, pour une variation suffisamment rapide, il y aurait soit excitation, soit inhibition suivant le sens de la variation.»

En étudiant l'action des solutions électrolytiques sur le développement des œufs de fundulus, Lœb constate que ces œufs ne peuvent se développer au contact de cations monovalents, et qu'au contraire des traces de cations bivalents et trivalents « désempoisonnent » les solutions des sels à cations monovalents (*ibid.*, p. 97).

On peut en donner une explication facile en rappelant ce que nous avons dit au sujet de la perméabilité de la cellule d'Overton. Alors que dans les solutions d'électrolytes à cations monovalents nous aurons une formation de savons de Na qui amèneront la rupture de l'équilibre lipoïdique et permettront l'irruption hétérogène qui provoquera le choc, dans les solutions d'électrolytes à cations bivalents nous aurons par contre formation de savons de chaux qui, insolubles, formeront au contact de la membrane d'Overton un gel compact qui limitera sinon empêchera complètement cette irruption hétérogène de se produire.

Ainsi les lipoïdes, par le jeu des savons, peuvent nous expliquer certaines réactions physico-chimiques.

Normalement, avons-nous dit antérieurement, les lipoïdes existent *dans nos tissus dans des proportions réciproques constituant un équilibre stable, sujet seulement aux variations physiologiques.*

Nous allons voir que l'on peut mettre expérimentalement en évidence le rôle de ce rapport lipoïdique dans certains phénomènes physico-chimiques.

C) Equilibre lipoïdique et choc anaphylactique

En étudiant le pouvoir hémolytique des solutions salines de savon, Noguchi avait remarqué que le sérum annulait cette action hémolytique. Iscovesco et Foucault (19) virent que la cholestérine jouait à cet égard un rôle évident : « Nous avons constaté, disent-ils, qu'alors que III gouttes d'une solution d'oléate de soude hémolysaient complètement 2 cm³ d'une purée globulaire humaine à 5 p. 100, X gouttes de la même solution savonneuse contenant 1/2 p. 100 de cholestérine ne provoquaient aucune trace d'hémolyse. Dans une autre expérience, III gouttes de savon à 1 p. 100 provoquaient l'hémolyse totale de 2 cm³ de purée de globules humains à 5 p. 100 et III gouttes de la même solution contenant 1 p. 100 de cholestérine ne donnaient au bout d'une heure d'étuve à 37° aucune hémolyse. Dans une autre expérience, II gouttes de savon : hémolyse totale, et X gouttes de savon contenant 0 gr. 003 de cholestérine provoquaient seulement une trace d'hémolyse. »

Nous voyons donc ici que le rapport savon-cholestérine intervient nettement dans la suppression du processus hémolytique.

Considérons maintenant la réaction de Wassermann. M. Lemeland (20), après avoir recherché la composition en corps gras et lipoïdes des antigènes employés dans la réaction de Bordet-Wassermann, conclut que :

« 1° La composition en lipoïdes d'antigènes préparés par la même méthode, à partir de matériaux supposés comparables, est extrêmement variable.

» 2° L'antigène le meilleur a la plus forte teneur en

cholestérine. Dans les antigènes examinés la cholestérine est presque entièrement à l'état libre.

» 3° La quantité de substances insaponifiables autres que la cholestérine et non précipitables par la digitonine (X substanzen de Kumawa et Suto) est d'autant plus grande par rapport à la cholestérine totale que l'antigène est plus mauvais : les rapports sont en effet de 2,2 — 2,1 — 1,5 — 0.81.

» 4° Les teneurs en acides gras présents à l'état de savons varient beaucoup suivant la qualité des antigènes.

» 5° La valeur d'un antigène est déterminée bien moins par la quantité absolue des différents lipoïdes qu'il contient, que par les rapports quantitatifs qui existent entre certains d'entre eux. »

Or, d'après M. Billard (1), les phénomènes de floculation qui se produisent dans la réaction de Wassermann constituent certainement une colloïdoclasie qu'on peut aisément rapprocher du choc par contact. Nous sommes donc en droit de conclure que le rapport lipoïdique entre manifestement en ligne de compte lors des chocs colloïdoclasiques et que toute cause qui aura comme conséquence une modification de l'équilibre normal des différents lipoïdes sera une cause de prédisposition au choc anaphylactique. De plus, s'il est admis que seules les substances protéiques sont capables de provoquer un choc anaphylactique, il ne paraît pas invraisemblable d'admettre que l'état d'équilibre lipoïdique de l'organisme soit capable de contribuer à régler dans une certaine mesure la modalité, l'intensité de ce choc lors de sa production.

En 1906, notre maître le professeur Billard a montré que la vitesse de diffusion des substances toxiques est relativement fonction de leur tension superficielle, de

leurs solutions, c'est-à-dire qu'un léger abaissement de la tension superficielle favorise la diffusion, tandis que, lorsqu'il est grand, la diffusion est ralentie au point que le principe toxique est éliminé au fur et à mesure de sa diffusion. Il a également montré qu'une solution de curare toxique pour un animal est incapable de le tuer si l'on abaisse fortement sa tension de surface ; de même qu'une solution hypotoxique peut devenir toxique si l'on abaisse légèrement sa tension superficielle (21). Ces faits étant acquis, admettant le rôle considérable que jouent les lipoides dans la régulation de la tension superficielle signalée en 1910 par Iscovesco et le rôle actif que peuvent jouer les lipoides de la membrane d'Overton dans l'établissement de cette tension superficielle, il nous semble que nous pouvons expliquer dans une certaine mesure les résultats discordants obtenus par les différents auteurs qui ont voulu supprimer le choc anaphylactique en diminuant la tension superficielle.

M. Kopaczewski (12), parlant des faits nouveaux apportés comme preuve de sa théorie physique de l'anaphylaxie, s'exprime ainsi (p. 294) : « Les mesures de la tension superficielle du sérum d'animal ayant succombé au choc ont démontré la diminution de cette tension, *phénomène qui accompagne toujours les floculaires colloïdales.* »

Nous admettons difficilement cette seconde affirmation, car M. Kopaczewski lui-même, dans une note à la Société biologique du 8 décembre 1919, dit : « L'apparition de la réaction positive de Bordet-Wassermann s'accompagne d'une *augmentation* de la tension superficielle et de la *diminution* de la viscosité sérique ; c'est une indication

nette en faveur d'une précipitation micellaire que constitue le substratum de ce phénomène. »

Ainsi nous pouvons en déduire qu'un même phénomène, puisque M. Kopaczewski définit sa théorie de l'anaphylaxie « une rupture d'équilibre colloïdal qui se traduit par une floculation micellaire », s'accompagne *in vitro* d'augmentation, et *in vivo* de diminution de la tension superficielle.

Nous ne pouvons admettre qu'il en soit ainsi et nous pensons au contraire voir dans ces faits un argument en faveur de la théorie que nous soutenons.

En effet, laissons de côté pour un instant les substances liposolubles sur lesquelles nous reviendrons et considérons ce qui se passe lorsque l'organisme vient à être envahi par un colloïde hétérogène.

Que ce colloïde envahisse pour la première fois ou non l'organisme, la membrane d'Overton pourra être à son égard ou très perméable ou peu perméable ou imperméable.

Si elle est très perméable, étant donné ce que nous avons dit précédemment, c'est que le rapport des lipoïdes de la membrane d'Overton est favorable à cette pénétration ; or, si nous admettons avec Iscovesco le rôle considérable joué par les lipoïdes dans l'établissement de la tension superficielle, on conçoit difficilement que ceux de la membrane cellulaire et ceux qui entrent dans la constitution de tous les colloïdes de l'organisme aient une action antagoniste, les uns facilitant, les autres empêchant l'irruption du colloïde hétérogène à l'intérieur du sol protoplasmique.

Donc, abaissement de la tension superficielle et grande perméabilité de la cellule marchent de pair, et nous sommes ainsi enclins à voir, dans l'abaissement de la

tension de surface du sérum des animaux morts à la suite de choc anaphylactique, non une cause de choc, mais une manifestation du déséquilibre lipoïdique.

Il n'est pas impossible, étant donnée la forme de la courbe qui règle les échanges cellulaires au cours des variations de tension superficielle, qu'un abaissement suffisant de cette tension puisse empêcher le franchissement de la membrane d'Overton par les substances hétérogènes.

C'est même là le phénomène qui nous semble devoir expliquer la préservation contre le choc anaphylactique obtenu par M. Kopaczewski en injectant de l'oléate de Na.

Mais si la dose de savon injectée n'est pas suffisante pour amener un grand abaissement de la tension de surface, ou si le peu d'intensité des floculations micellaires ne s'oppose pas à la vitalité de l'organisme, nous comprenons qu'une injection d'oléate de Na, ainsi qu'il a dû arriver à M. Abelous, puisse provoquer une floculation plus considérable et avoir des conséquences mortelles.

Nous savons que les anesthésiques se dissolvent dans le sérum et pénètrent dans les membranes cellulaires suivant la loi du coefficient de partage de Berthelot et Jungfleisch. Or, pendant le début de l'anesthésie, les échanges entre la cellule et le milieu extérieur sont augmentés, car la tension superficielle de ce dernier est diminuée : on a à ce moment de la surexcitation, de l'idéation, mais bientôt, l'anesthésie devenant générale, nous passons dans la période descendante de la courbe suivant laquelle se font les échanges en raison des variations de tension de surface. A ce moment la cellule est fermée, aucune irruption hétérogène ne peut plus

intervenir pour régler les échanges, puisque la diminution de tension de surface a rendu la cellule imperméable. Aucun choc ne pourra avoir lieu et il se produira le même phénomène que celui que nous avons signalé lors d'une injection hypermortalle de curare.

Au cours de recherches faites l'an dernier à l'instigation du professeur Billard, sur l'augmentation de la résistance globulaire chez les cancéreux par l'auto-hémathérapie, nous avons remarqué que certains sérums étaient hémolytiques pour les globules rouges d'individus normaux.

Les travaux de Achard, ceux des Américains et de MM. E. Jeanbrau et G. Giraud (22) au sujet des transfusions sanguines ont montré que ce n'était pas là une rareté.

Nous avons vu un sérum qui, avant le traitement indiqué, hémolysait rapidement les globules rouges normaux; au fur et à mesure que nous lui faisons des injections de son propre sang suivant la technique indiquée par M. Billard (23), nous avons noté que successivement il agglutinait puis n'hémolysait plus les globules rouges normaux. Notre maître nous a souvent dit que c'était là un des plus beaux phénomènes enregistrés *in vitro* qu'il connaisse, montrant le passage insensible de l'anaphylaxie à l'immunité: le stade de l'agglutination correspondant à celui des floculations micellaires qui se produisent lors du choc anaphylactique et le stade de l'absence d'agglutination correspondant à l'immunité.

Où est donc la limite entre l'anaphylaxie et l'immunité? Nous ne pouvons aborder cette question qui sortirait du cadre de notre travail, mais nous voulons faire remarquer simplement que des phénomènes de même ordre sont à la base de ces différents états et qu'il n'y a

entre eux que des différences de degrés. Ces différences correspondent à celles qui existent entre la perméabilité physiologique et la perméabilité pathologique de la membrane d'Overton.

Dans ce dernier cas, les chocs se produisent brusquement, très rapidement, alors que dans le premier ils restent dans des limites compatibles avec le bon fonctionnement cellulaire. On s'explique ainsi qu'à petites doses les eaux minérales puissent désanaphylactiser, alors que injectées à doses massives, comme dans l'observation signalée précédemment, elles peuvent produire un choc colloïdologique d'emblée.

Dans une série de notes publiées à l'Académie des sciences, MM. Lumière et Chevrotier, d'une part, Kopaczewski, d'autre part, ont étudié les phénomènes de chocs créés par les injections de poudres inertes (baryte). Les uns et les autres s'efforcent de démontrer que des faits d'ordre physique prédominent dans l'explication du choc. Modifications en plus ou en moins de la tension de surface, de la viscosité, etc., déterminent l'apparition de floculations micellaires qui provoquent le choc colloïdal. « Il n'est pas douteux que, dans le choc anaphylactique vrai, les phénomènes de floculation s'accompagnent inévitablement d'augmentation de la tension superficielle : la conductibilité, l'ionisation, les propriétés optiques et chimiques du milieu se trouvent brusquement modifiées, en même temps que des troubles surviennent dans la coagulabilité et la viscosité du sang. Ces changements s'accompagnent en outre de leucopénie, d'inversion de la formule leucocytaire, etc. La variation de la tension superficielle comme toutes ces modifications sont donc des phénomènes qui accompagnent les floculations

ou lui sont consécutifs sans constituer la cause du choc qui, d'après nos expériences, proviendrait principalement de la présence dans les vaisseaux d'éléments floculés (24). »

Pour M. Kopaczewski, au contraire, la valeur de la tension superficielle intervient par elle-même dans la production du choc.

M. Auguste Lumière, dans une de ses notes, provoque d'emblée un choc colloïdoclasique en injectant à un cobaye neuf une émulsion de baryte. « A cet effet, nous avons préparé un sérum artificiel isotonique dans lequel nous avons introduit un corps inerte ne pouvant intervenir que par son insolubilité et par conséquent d'une façon purement mécanique » (Séance du 6 décembre 1920, p. 1173). Il conclut en disant que la similitude des accidents de la crise provoquée et de ceux que l'on peut observer lors du choc anaphylactique tendent à « faire attribuer la crise et les accidents de l'anaphylaxie à une cause physique plutôt qu'à des phénomènes chimico-toxiques » (31 janvier 1921, p. 394). Dans cette même note il montre que l'on peut obtenir une immunité réelle contre le choc anaphylactique vrai en utilisant encore des injections intravasculaires d'émulsion de baryte. « Nous avons voulu montrer, dit-il (p. 295), que l'immunisation contre le choc pouvait être également réalisée au moyen d'un corps inerte n'intervenant que physiquement. »

Bien qu'il puisse paraître étrange de faire intervenir le rôle des lipoides dans ces chocs colloïdoclasiques d'emblée, provoqués par des poudres inertes, nous croyons que ce rôle est ici effectif. Nous sommes en effet persuadé que le contact humoral avec les poudres inertes et les électrolytes dissous doit, par des phéno-

mènes d'adsorption ou par la formation de savons, créer de nouveaux états colloïdaux et de nouvelles modifications dans les rapports des divers lipoïdes entre eux ; c'est même là, pour nous, la clef de la question.

Nous avons pu, en mettant en contact du sérum de cheval et du sulfate de baryte, communiquer à ce sérum des propriétés telles qu'après filtration il est capable de provoquer d'emblée un choc colloïdoclasique en injection intrapéritonéale.

Nous avons ensuite cherché à savoir si le fait d'ajouter des sels de baryte au sérum modifiait l'équilibre lipoïdique de ce dernier. Pour cela nous avons recherché la réaction de Liebermann dans une quantité déterminée de sérum seul, puis dans la même quantité additionnée de sels de baryte, les volumes étant, bien entendu, ramenés aux mêmes unités. Nous avons ainsi pu constater que la réaction, très nette dans le cas du sérum seul, était à peine ébauchée, pour ne pas dire nulle, dans le sérum qui avait été en contact avec la baryte. Sans avoir fait de dosage précis, nous pouvons pourtant affirmer que les sels de baryte fixent une partie de la cholestérine qui se trouve dans le sérum avec lequel ils sont mis en présence.

De plus, le fait d'avoir mis en contact le sérum avec la baryte nous a permis de constater une augmentation de la tension superficielle et de la viscosité de ce sérum.

Quelle que soit la complexité des phénomènes physiques qui se passent lors de la rencontre sérum baryte, il n'en est pas moins vrai que parmi eux le déséquilibre lipoïdique peut être nettement mis en évidence, et c'est là pour nous un fait essentiel. Du reste, il n'est pas

besoin de recourir au contact du sérum avec les sels de baryte pour le rendre hétérogène.

C'est ainsi que F. Widai, en collaboration avec P. Abrami et Et. Brissaud (25), dit que l'on peut voir de l'autoanaphylaxie se produire si on laisse seulement le sérum d'un animal à l'étuve à 37° pendant 16 à 24 heures : il prend ainsi un pouvoir anaphylactique ; le vieillissement hors de l'étuve produit les mêmes effets.

Nous croyons encore que le seul contact prolongé avec des corps comme le verre, dont les parois ont une réaction plus ou moins alcaline, soit capable d'amener des modifications colloïdales dans le sérum en question, suffisantes pour provoquer le choc lors de l'injection intravéineuse.

Pour ces auteurs, ce résultat serait dû à ce fait que notre organisme est presque toujours en état de sensibilisation anaphylactique, étant donnée la quantité d'albumines hétérogènes véhiculées par le sang. Ils disent en effet : « L'autoanaphylaxie se réalise dès la première injection : il n'est pas nécessaire de pratiquer une injection préparante, tout se passe comme si l'organisme était déjà sensibilisé à l'égard des albumines contenues dans le sérum. »

Maintenant que nous avons vu l'importance qu'a l'équilibre lipoïdique dans l'établissement de la perméabilité cellulaire de la régulation de la tension superficielle et dans les phénomènes de chocs colloïdaux, il sera facile de comprendre que le déséquilibre lipoïdique aura de graves conséquences et pourra avoir une influence néfaste sur le bon fonctionnement de notre organisme. Non seulement le métabolisme cellulaire troublé pourra être le point de départ de maladies nombreuses, mais encore cet état d'instabilité pathologique du

rapport des lipoïdes entre eux sera une cause de prédisposition aux colloïdoclasies lors des irruptions de substances hétérogènes dans l'organisme.

Les albumines étrangères apportées soit par l'alimentation, soit par l'inhalation, soit par injections sous-cutanées ou intraveineuses amèneront des perturbations, considérables chez ces prédisposés, alors que chez les gens normaux ces modifications resteront dans le cadre des réactions physiologiques.

Les accidents d'anaphylaxie sous toutes leurs formes : urticaire, asthme, etc., se produiront très facilement chez ces prédisposés par un déséquilibre lipoïdique chronique.

C'est surtout dans le domaine de l'anaphylaxie alimentaire que l'attention du clinicien sera attirée. On peut dire avec Charles Richet que, « des divers chapitres de l'anaphylaxie, celui de l'anaphylaxie alimentaire est celui qui touche de plus près à la médecine, car il donne une explication physiologique, c'est-à-dire scientifique, très satisfaisante de ce que les anciens médecins appelaient l'idiosyncrasie ».

Nous verrons dans la troisième partie de ce travail que beaucoup de maladies sont capables de créer cet état de déséquilibre lipoïdique et nous étudierons alors quelques-unes de ses manifestations cliniques.

EXPÉRIENCES SUR LE DÉSÉQUILIBRE LIPOÏDIQUE

Dès 1913, notre maître le professeur Billard, en collaboration avec L. Barbès, signalait, dans une note à la Société de biologie du 21 juin 1913, des faits curieux de rétroanaphylaxie et de rétroprotéotoxie.

Une première série de lapins qui avaient été sensibilisés au sérum de cheval recevaient une injection déchaînante qui provoquait des accidents graves mais non mortels; plusieurs mois après on faisait à ces mêmes lapins une injection intrapéritonéale de 2 cm³ de bleu de méthylène et aussitôt apparaissaient des accidents anaphylactiques aussi graves que ceux qui s'étaient produits antérieurement lors de l'injection déchaînante.

Une autre série de lapins recevaient une injection hypermortelle de venin par un procédé de vaccination qui avait permis la survie de ces animaux. A la suite d'une injection intrapéritonéale de bleu de méthylène qui pouvait être faite quinze jours ou un mois plus tard, on voyait apparaître des phénomènes très graves chez ces animaux qui pourtant semblaient être absolument sains.

Persuadé que le rôle joué par les lipoïdes intervenait pour une grande part dans la production de ces phénomènes, nous avons pu réaliser avec notre maître une démonstration nette de la mise en jeu du déséquilibre lipoïdique par le venin des vipères d'Auvergne.

Voici comment nous avons opéré :

Une dizaine de cobayes reçoivent en injection intrapéritonéale une dose double de la dose mortelle de venin (1/10 de milligramme par 100 gr. de poids d'animal pour nos vipères d'Auvergne), associée *in vitro* à une quantité égale de bouillon de peau de vipère. Nous prenons une peau que nous faisons bouillir dans environ 50 cm³ d'eau physiologique ; nous obtenons un liquide brun-verdâtre et c'est lui que nous associons à la dose hypermortelle de venin. Les cobayes n'éprouvent aucun dommage, et, à part les petits accidents qui surviennent aussitôt après l'injection et dus au choc péritonéal, nous ne relevons aucun signe d'envenimation. Ainsi un premier fait est acquis, à savoir que le bouillon de peau de vipère, associé *in vitro* à une dose hypermortelle de venin, empêche l'action de ce dernier.

Nous avons voulu chercher à savoir quelles pouvaient bien être les substances contenues dans le bouillon qui empêchaient ainsi l'envenimation de se produire et nous avons vu que, si par un procédé quelconque nous débarrassions le bouillon de ses corps gras, nous supprimions immédiatement son action préservatrice. Il nous semble que nous pouvons rapprocher ce fait de celui signalé par M. Lemeland au sujet de l'étude de la valeur des divers antigènes employés dans la réaction de Bordet-Wassermann, la valeur antivenimeuse de notre bouillon dépendant elle aussi de l'équilibre de ses divers lipoïdes.

Or, si nous venons à injecter, 10 ou 20 jours plus tard, dans le péritoine de ces animaux 1 cm³ de bleu de méthylène, ces cobayes vont succomber en quelques heures en présentant tous les symptômes de l'envenimation.

Notre cobaye n'était donc pas vacciné par la première injection « bouillon + venin ». Pourtant, quoique normal, il avait en lui une tare, mise en lumière par l'injection révélatrice de bleu. C'était un prédisposé chez lequel un léger bouleversement de l'équilibre lipéidique par une substance liposoluble comme le bleu a suffi pour provoquer des accidents mortels.

ÉTUDE DU DÉSÉQUILIBRE LIPOÏDIQUE AU COURS DES MALADIES

A l'état normal l'apport des lipoides est réglé par l'alimentation, mais cet apport serait trop irrégulier si des organes tels que les surrénales, le foie ne jouaient pas le rôle de régulateurs.

Chauffard, Guy-Laroche et A. Grigaut (Annales de médecine du 3 septembre 1920) constatent que « les hypertendus, les néphroscléreux présentent un syndrome complexe anatomo-pathologique et clinique caractérisé par l'hyperépiphrie, la fréquence des adénomes surrénaux, l'hypercholestérinémie poussée souvent à ses plus hauts chiffres et la teneur considérable en cholestérine des capsules surrénales ». Voici donc deux grands syndromes : hypertension, néphrosclérose, d'une part, et hyperfonctionnement surrénal d'autre part, qui présentent entre eux des relations évidentes.

Dans ses Cliniques, Trousseau insiste sur le balancement qui existe entre certaines manifestations morbides qui évoluent sur un même terrain diathésique.

« Rappelez-vous ces faits, dit-il, page 466, ils se rattachent à une grande question, celle de la transformation

des affections morbides les unes dans les autres, vaste sujet que je ne saurais aborder ici, car il comporte tout un important chapitre de pathologie générale. En nous limitant à ce qui nous occupe aujourd'hui, rappelez-vous que les dartres, les affections rhumatismales, la goutte, la gravelle, les hémorroïdes, la migraine et l'asthme, expressions différentes d'une même diathèse, peuvent se remplacer les unes par les autres. »

À l'heure actuelle, maintenant que nous connaissons la crise hémoclasique de Widal, nous avons pu faire entrer un grand nombre de manifestations morbides dans le domaine de l'anaphylaxie, manifestations qui reposent le plus souvent sur une diathèse spéciale caractérisée par un état d'instabilité lipoïdique.

Au cours de la grossesse, il se produit un surcroît d'activité des surrénales et une accumulation de lipoïdes au niveau même de ces glandes et dans le sang circulant.

Si cet hyperfonctionnement reste le plus souvent dans les limites des besoins physiologiques, il n'en est pas moins certain que la gestation est une cause de prédisposition au déséquilibre lipoïdique; aussi s'accompagne-t-elle parfois de manifestations pathologiques comme la toxémie gravidique, l'éclampsie, que nombre d'auteurs ont maintenant rattachées à l'anaphylaxie.

Sans nous attarder sur le rôle primordial joué par le foie dans la cholestérinémie, et sur celui des lipoïdes et des savons biliaires dans la genèse de la lithiase biliaire, nous rappellerons seulement les idées soutenues par Bouchard sur les causes de la précipitation de la cholestérine qui se trouve dans la bile, nous voulons dire l'augmentation de son taux de sécrétion normal ou bien encore la diminution de la quantité d'acide gras ou de sels

biliaires alcalins qui sont absolument indispensables à sa solution.

Si le foie devient déficient il entraînera des troubles graves dans la statique des divers lipoides. Nous sommes loin de croire que ce fait soit négligeable lors de la production de l'hémoclasie digestive.

En effet, rappelons le cas d'anaphylaxie à l'antipyrine relaté par Widal et Pasteur Vallery-Radot (Gazette des hôpitaux, 7 février 1920). « L'antipyrine fut tout à fait bien tolérée jusqu'à l'âge de 35 ans. C'est alors que la malade éprouva les premiers symptômes de diabète. A la même époque elle eut des accidents cutanés à la suite d'absorption d'un cachet d'antipyrine. Ces accidents furent-ils déclanchés sous l'influence d'une transformation du milieu humoral dû à un diabète concomitant ? Cette question ne peut être que soulevée, toujours est-il que depuis lors chaque nouvelle ingestion d'antipyrine fut suivie d'accidents du même type. »

Pour nous il y a dans cet exemple plus qu'une simple coïncidence entre l'établissement de l'insuffisance hépatique d'une part, et l'apparition des phénomènes d'anaphylaxie d'autre part. Nous ne voulons pas voir, bien entendu, de relation de cause à effet entre ces deux faits, mais après tout ce que nous avons dit du rôle du déséquilibre lipoidique dans la prédisposition au choc anaphylactique nous pouvons voir dans cette observation un argument de plus en faveur de la thèse que nous soutenons.

Sans insister davantage sur les conséquences que peuvent avoir les troubles fonctionnels de tel ou tel organe sur le déséquilibre lipoidique, considérons ce qui se passe au cours de l'apport des corps gras par l'alimentation.

Si nous admettons qu'une cellule ne peut entrer en

conflit chimique avec une substance, sans l'avoir, au préalable, combinée à l'un de ses constituants primaires, nous pouvons admettre avec Lœb que les acides gras apportés par l'alimentation doivent, avant d'être utilisés, entrer dans l'édifice des phosphatides. Cet auteur exprime cette idée en disant : « La lécithine est une machine à brûler les corps gras. »

Or Widal, A. Weil et Laudat (Précis de biologie Lambing, page 434) ont montré que si l'on fait ingérer une grande quantité de graisses, dépourvues pratiquement de lécithine et de cholestérine, jusqu'à provoquer de la lipémie digestive, on peut noter dans la graisse qui se trouve alors dans le sang une quantité considérable de cholestérine et de lécithine. Ainsi donc, l'absorption de graisses a pour conséquence l'appel des lipoides vers le sang.

Que nous admettions ou non le rôle de tels ou tels organes comme présidant au dépôt, les autres à la régularisation des lipoides, il est évident qu'une alimentation défectueuse puisse à la longue, en modifiant les rapports physiologiques qui existent entre les lipoides fixes et les lipoides circulants, amener un déséquilibre dans le jeu normal des mutations lipoidiques.

Etudions maintenant ce qui se passe au cours des trois maladies le plus souvent rencontrées en clinique, nous voulons dire la syphilis, la tuberculose et le cancer.

Notre maître M. le professeur Billard écrivait dans le Journal médical français de décembre 1920, page 139 : « Depuis la sensationnelle découverte de Desmoulières (C. R. A. S., 1912) qui a pu fabriquer de toutes pièces un antigène lipoidique spécifique (cholestérine, lécithine, savons), nous savons que la réaction de Bordet-Wassermann doit être considérée comme une appréciation de

l'intensité du déséquilibre lipoidique humoral créé par la maladie. »

Or, quelques mois plus tard, Wassermann lui-même (26) montre que l'anticorps syphilitique, différant en cela des autres anticorps connus, a la propriété de se lier aux lipoides d'origine cellulaire. Pour lui aussi le processus syphilitique est caractérisé par un apport anormal en qualité et en quantité de lipoides dans l'organisme qui réagit en fabriquant un anticorps. Il voit l'origine de ces lipoides non dans les tréponèmes mais dans les cellules malades, et ainsi il arrive à dire que ce qui fait la maladie ce n'est pas le tréponème mais le trouble du métabolisme des lipoides.

Qu'il nous suffise d'ajouter que la syphilis s'accompagne de grosse rate dont le rôle cholestérigène a bien été mis en évidence par Abelous et Soula, que les dépôts athéromateux si fréquents chez les syphilitiques sont presque uniquement constitués par la cholestérine, et nous comprendrons aisément combien est net le déséquilibre lipoidique au cours de cette maladie.

En ce qui concerne la tuberculose, Trousseau a depuis longtemps montré que la diathèse tuberculeuse pouvait avoir l'asthme comme manifestation.

D'autre part Camus et Pagniez (27) ont montré que les acides gras étaient capables de produire certaines lésions aux poumons, lorsqu'ils étaient injectés dans le système circulatoire ou dans la trachée.

« Les lésions macroscopiques, disent ces auteurs, se rencontrent soit au niveau d'un seul, soit au niveau des deux poumons. Elles atteignent des dimensions très variables, depuis de petits nodules du volume d'un pois et au-dessous jusqu'à des masses étendues transfor-

mant quelquefois tout un lobe et même davantage en un bloc compact.

» Récentes, ces lésions sont représentées par de la congestion allant en certains points jusqu'à l'hémorragie, de la splénisation, de l'hépatisation véritable. A un stade plus avancé, deux aspects sont surtout intéressants : d'une part des lésions ulcéreuses, d'autre part des noyaux homogènes de coloration gris-jaunâtre, d'apparence absolument caséeuse...

» En examinant certaines de nos préparations, on a sous les yeux des images rappelant quelques aspects des lésions de la tuberculose pulmonaire, rappelant peut-être davantage des lésions produites par les poisons locaux du bacille tuberculeux étudié par Auclair. »

Tout se passe comme si le bacille de Koch amenait la production d'acides gras ; nous savons en effet que l'on trouve des savons de chaux au niveau des cavernes, savons insolubles, non diffusibles, capables par ce fait même d'arrêter le processus pathologique en évolution.

Que, par contre, les sels de soude soient absorbés en trop grande quantité, par exemple au cours d'une cure imprudente à Vichy, et immédiatement la barrière tombe, les toxines diffusent et la maladie présente une recrudescence d'intensité.

Ainsi donc les sécrétions du bacille de Koch ont pour conséquence d'amener un déséquilibre des lipoides, des corps gras en général, puisque ces substances elles-mêmes sont utilisées pour la défense de l'organisme qui lutte contre la tuberculose.

Nous savons depuis longtemps que, dans le cancer, les régions avoisinant la tumeur sont très riches en cholestérine ; nous connaissons aussi les bons effets de la cure par la magnésie, sel à cathion bivalent comme la chaux,

et les effets désastreux des cures dans les stations thermales comme Vichy.

Nous voyons ainsi nettement que, sous l'action de causes multiples et d'éléments morbides variés, notre équilibre lipoïdique est susceptible d'être troublé.

CONCLUSIONS

I. — Les travaux d'Aronstein et Hédon ont montré que les colloïdes, privés de leurs électrolytes par dialyse, acquièrent des propriétés physiques nouvelles qui, notamment, les rendent incoagulables par la chaleur à 100 degrés.

II. — Nous avons cherché à démontrer le rôle important joué par les électrolytes dans le métabolisme des graisses, en ce qui concerne les échanges au niveau de la membrane lipoïdique de Lhermitte-Overton.

III. — Nous ne croyons pas osé de dire que les solutions électrolytiques sont le trait d'union qui permet d'expliquer l'association nécessaire des graisses et des albuminoïdes, pour le franchissement physiologique des barrières cellulaires.

IV. — Enfin nous espérons avoir montré que le déséquilibre lipoïdique humoro-cellulaire créé par certaines maladies, ou par l'expérimentation physiologique, peuvent expliquer les chocs colloïdaux, relevant de l'anaphylaxie, par des phénomènes d'ordre physique.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. BILLARD. — Théorie pathogénique du rhume des foins (Journal médical français, décembre 1920).
2. GALUP. — Presse médicale, 1920, n° 45.
3. LAMBLING. — Précis de biochimie, p. 120.
4. NICLOUX. — Les anesthésiques généraux (Paris, 1908. Doin, édit.).
5. G. BILLARD. — C. R. Société biologie, 1905.
6. BROTHIER. — Sur la toxicité des savons (Thèse médecine, Paris, 1908).
7. C. CHAMPY. — Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la sécrétion (Archives d'anatomie microscopique, 1911, p. 13, et Thèse médecine, Paris, 1911).
8. L.-C. MAILLARD. — Rapports, C, Recherches scientifiques, 1913, p. 420.
9. F. MAIGNON. — Rôle des graisses dans l'utilisation de l'albumine alimentaire. Mécanisme de l'action thérapeutique de l'huile de foie de morue et des corps gras médicamenteux en général (C. R. Soc. biol., 72, 1054, 29 juin 1912).
10. F. VIDAL et PASTEUR VALLERY-RADOT. — Anaphylaxie à l'antipyrine après une longue phase de sensibilisation et de désensibilisation (Gazette des hôpitaux du 7 février 1920, p. 217).
11. G. BILLARD. — Gazette des hôpitaux, 6 mai 1908.
12. W. KOPACZEWSKI. — L'anti-anaphylaxie (Annales de médecine, année 1920, t. VIII, n° 4).

13. F. WIDAL, P. ABRAMI et Et. BRISSAUD. — Presse médicale, 3 avril 1920, p. 185.
14. W. KOPACZEWSKI et VAHRAM. — C. R. Académie des sciences, août 1918.
15. J.-E. ABELOUS. — Journal de physiologie et de pathologie générale, 1917.
16. FRIEDBERGER et MORESCHI. — Berliner klinische Wochenschrift, 1912, vol. 49, p. 793.
17. BLIGH. — British medical Journal, 1908.
18. J. LOEB. — La dynamique des phénomènes de la vie, 1908, p. 4.
19. ISCOVESCO et FOUCAULT. — Le rôle anti-hémolytique de la cholestérine à l'égard des savons (S. B., 11 avril 1908).
20. P. LEMELAND. — Recherches analytiques sur la composition en corps gras et lipoïdes des antigènes employés dans la réaction de Wassermann (S. B., 22 janvier 1921).
21. G. BILLARD et DIEULAFÉ. — Influence de la tension superficielle des solutions de curare sur leur toxicité (S. B., 1904, t. I, p. 146).
22. E. JEANBRAU et G. GIRAUD. — Accidents de la transfusion et moyens de les éviter (Journal médical français, mai 1919, p. 203).
23. G. BILLARD. — Traitement du cancer par l'auto-hématothérapie (C. R. Soc. scient. médic. Clermont, 1919).
24. A. LUMIÈRE. — C. R. A. S., séance du 28 février 1921, p. 545.
25. F. WIDAL, P. ABRAMI et Et. BRISSAUD. — Mélanges biologiques. Livre dédié à Charles Richet à l'occasion du 25^e anniversaire de son professorat, p. 453.
26. VON WASSERMANN. — Berliner klinische Wochenschrift, n° 9, 28 février 1921.
27. CAMUS et PAGNIEZ. — Recherches sur les acides gras : lésions expérimentales (S. B., 1905, t. II).

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 10 juin 1921.

Le Recteur,
Jules COULET.

VU ET APPROUVÉ :
Montpellier, le 9 juin 1921.

Le Doyen,
E. DERRIEN.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!



Montpellier. — *L'Abeille*, Imprimerie Coopérative ouvrière
14, avenue de Toulouse. — Téléph. 8-78.

